

皮下免疫治疗在变应性鼻炎伴咳嗽变异型哮喘患儿中的二级预防作用及对血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平的影响

汪在华¹ 彭惠兰¹ 饶凯成¹

[摘要] 目的:评估皮下免疫治疗(SCIT)在变应性鼻炎(AR)伴咳嗽变异型哮喘(CVA)中的二级预防作用及对血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平的影响。方法:回顾性分析 112 例 5~12 岁 AR 伴 CVA 患儿的临床资料,分为对照组(52 例)和 SCIT 组(60 例),并随访 3 年。对照组采用单纯的对症治疗,SCIT 组在对照组基础上进行 SCIT。分析 2 组患儿在治疗 3 年期间产生新致敏原和发展为典型哮喘(CA)的例数,分析 2 组患儿治疗前后的血清 sIgG4、IL-27、IL-33 水平变化以及鼻炎症状评分(TNSS)、日间咳嗽症状评分(DCSS)、夜间咳嗽症状评分(NC-SS)、鼻炎药物评分(TRMS)、咳嗽药物评分(TCMS)、视觉模拟量表(VAS)评分和第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV1%)。结果:治疗期间 SCIT 组有 4 例(6.67%)产生了新致敏原,对照组有 20 例(38.46%)产生了新致敏原,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);SCIT 组 3 例(5.00%)发展为 CA,对照组 15 例(28.85%)发展为 CA,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与基线比较,2 组血清 sIgG4 和 IL-27 水平在治疗 3 年后均明显升高($P<0.05$),而血清 IL-33 水平明显降低($P<0.05$)。治疗 3 年后,SCIT 组的血清 sIgG4 和 IL-27 水平明显高于对照组,血清 IL-33 水平明显低于对照组($P<0.05$)。与基线相比,2 组患儿的 TNSS、DCSS、NCSS、TRMS、TCMS、VAS 和 FEV1%在治疗 1、2、3 年时均明显改善($P<0.05$)。2 组间的 TNSS、DCSS、NCSS、TRMS、TCMS、VAS 和 FEV1%在基线时比较差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗 1、2、3 年后,SCIT 组的以上指标均明显优于对照组($P<0.05$)。结论:SCIT 治疗能够预防 AR 伴 CVA 患儿产生新致敏原和发展为 CA,同时 SCIT 治疗能够改善血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平。

[关键词] 皮下免疫治疗;鼻炎,变应性;咳嗽变异型哮喘;sIgG4;IL-27;IL-33

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.007

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

The secondary prevention effect and influence on serum sIgG4, IL-27 and IL-33 levels of subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis and cough variant asthma

WANG Zaihua PENG Huilan RAO Kaicheng

[Department of Otolaryngology, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, 430016, China]

Corresponding author: RAO Kaicheng, E-mail: 253643331@qq.com

Abstract Objective: To observe the secondary prevention efficacy of subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis(AR) and cough variant asthma(CVA) and to analyze its effect on the levels of serum sIgG4, IL-27 and IL-33. **Method:** The clinical data of 112 children aged 5—12 years with AR and CVA were retrospectively analyzed and divided into control group(52 cases) and SCIT group(60 cases). The patients were followed up for 3 years. The control group was received symptomatic treatment only, and the SCIT group was received SCIT on the basis of the control group. The numbers of cases of the two groups of children who produced new allergens and developed CA were analyze during the 3-year treatment. Changes in serum sIgG4, IL-27, IL-33 levels, TNSS, DCSS, NCSS, TRMS, TCMS, VAS score, and FEV1% before and after treatment were analyzed. **Result:** During the treatment, 4 patients(6.67%) in the SCIT group produced the new allergen, and 20 patients(38.46%) in the control group($\chi^2=16.73$, $P<0.05$). There were only 3 cases(5.00%) in the SCIT group, which developed into CA, while 15 cases(28.85%) in the control group. The difference between the groups was statistically significant($\chi^2=11.74$, $P<0.05$). Compared with baseline, serum levels of sIgG4 and IL-27 in both groups were significantly increased after 3 years of treatment($P<0.05$), while serum levels of IL-33 were significantly decreased($P<0.05$). After 3 years of treatment, serum levels of sIgG4 and IL-27 in the SCIT group were

¹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 武汉市妇幼保健院耳鼻咽喉科(武汉,430016)
通信作者:饶凯成,E-mail:253643331@qq.com

significantly higher than those in the control group, and serum levels of IL-33 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with baseline, TNSS, DCSS, NCSS, TRMS, TCMS, VAS, and FEV1% in both groups were significantly improved at 1, 2, and 3 years of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in TNSS, DCSS, NCSS, TRMS, TCMS, VAS and FEV1% between the two groups at baseline ($P > 0.05$), while after 1, 2 and 3 years of treatment the above indicators in the SCIT group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** SCIT treatment can prevent AR with CVA patients from producing new allergens and developing into CA, and improve serum sIgG4 and IL-27 and IL-33 levels.

Key words subcutaneous immunotherapy; rhinitis, allergic; cough variant asthma; sIgG4; IL-27; IL-33

目前对呼吸道过敏性疾病的治疗方法主要有避免接触变应原、药物治疗、免疫治疗和患者教育等综合方案^[1]。单纯的避免变应原难以使过敏性疾病得到具体的临床改善。抗过敏药物能够快速控制过敏症状,但不能从根本上调节改善患者的免疫状态。变应原特异性免疫治疗(allergen specific immunotherapy, ASIT)是唯一可能影响过敏性疾病自然病程的治疗措施^[2],可以预防新的过敏产生^[3]、预防变应性鼻炎(AR)患者发生哮喘以及诱导机体对特异免疫原的耐受^[4]。皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)有100年历史,是经典的ASIT给药途径,国内外SCIT对于AR和典型哮喘(classic asthma, CA)的疗效已十分明确^[5-6]。而对于SCIT应用于AR伴咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)的研究报道并不多,同时国内SCIT预防AR发展为CA及新致敏原等二级预防作用的临床证据十分匮乏。因此,本研究回顾性分析了112例AR伴CVA患儿的随访数据,观察SCIT治疗的二级预防作用和机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2014-03—2016-08我院诊治的112例5~12岁AR伴CVA患儿的临床资料,根据患儿及家属意愿分为SCIT组(60例)和对照组(52例),并进行3年的随访。SCIT组男37例,女23例,年龄(7.70 ± 2.29)岁;对照组男27例,女25例,年龄(8.15 ± 2.03)岁,2组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

入组标准:①所有入组患儿的诊治均参照AR诊断和治疗指南(2015年,天津)和中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)中CVA的诊治标准;②血清特异性免疫球蛋白E(specificity immunoglobulin E, sIgE)(户尘螨和粉尘螨)为阳性(≥ 0.35 UA/L),不合并其他吸入性过敏原;③入组前6个月内无CA发作史;④患者治疗随访3年,档案资料完整。

1.2 治疗方案

对照组患儿治疗方案:单纯的药物治疗(氯雷他定片+丙酸氟替卡松鼻喷雾剂+孟鲁司特钠咀嚼片+低剂量的布地奈德气雾剂)。根据阶梯治疗方案进行调整。

SCIT组患儿治疗方案:在对照组基础上给予屋尘螨变应原制剂进行SCIT。在患儿上臂远端1/3处进行皮下注射,治疗分为剂量递增期和剂量维持期:递增期每周1次,共15周,递增方案如下:20、40、80、200、400、800、2000、4000、8000、10 000、20 000、40 000、60 000、80 000、100 000 SQ-U;从第17周开始为递增期,每隔4~6周注射1次,使用剂量100 000 SQ-U,直至疗程结束。

1.3 评估指标

治疗前后均进行吸入性过敏原血清sIgE检查。过敏原种类包括户尘螨、粉尘螨、蟑螂、真菌、葎草、豚草、艾蒿、榆树、梧桐、狗毛、猫毛、棉絮。

参照儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)诊断并统计2组患儿发展为CA的病例数,并评估其严重程度^[7]。

采用酶联免疫吸附试验法测定2组患儿治疗前后的血清特异性免疫球蛋白G4(specificity immunoglobulin G4, sIgG4)、血清白细胞介素-27(IL-27)和白细胞介素-33(IL-33)。

记录所有患儿在治疗前,治疗1、2、3年时鼻炎的症状评分(total nasal symptoms score, TNSS)^[8]、日间咳嗽症状评分(daytime cough symptom score, DCSS)、夜间咳嗽症状评分(night cough symptom score, NCSS)、鼻炎药物评分(total rhinitis medication score, TRMS)^[8]、咳嗽药物评分(total cough medication score, TCMS)^[8]、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)($FEV1\% = FEV1/FVC$)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据分析。计数资料采用卡方检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料 $M(Q_1, Q_2)$ 表示,组间比较采用独立样本Wilcoxon秩和检验,组内比较均采用多个相关样本的Friedman非参数检验,组内的两两比较采用 Q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 SCIT 的二级预防作用

在 3 年治疗期间 112 例 AR 伴 CVA 患儿共有 24 例(21.43%)出现了新致敏原,其中 SCIT 组 4 例(6.67%),对照组 20 例(38.46%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在新增 1 种和 ≥ 2 种致敏原方面,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。仅在 SCIT 组患儿中发现 5 例(8.33%)致敏原减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

共有 18 例患儿(16.07%)发展为 CA,其中 SCIT 组仅 3 例(5.00%),对照组 15 例(28.85%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。发展为间歇性哮喘的例数组间差异有统计学意义($P < 0.05$);发展为持续性哮喘的例数组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患儿新增致敏原和转化为 CA 的例数及百分比例(%)

新增病例	SCIT 组 ($n=60$)	对照组 ($n=52$)	χ^2	P
新致敏原总例数	4(6.67)	20(38.46)	16.73	<0.05
新增 1 种	3(5.00)	14(26.92)	10.40	<0.05
新增 ≥ 2 种	1(1.67)	6(11.54)	4.63	<0.05
CA 总例数	3(5.00)	15(28.85)	11.74	<0.05
间歇性哮喘例数	3(5.00)	13(25.00)	9.10	<0.05
持续性哮喘例数	0	2(3.85)	2.35	>0.05

2.2 治疗前后 2 组血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平比较

与基线比较,SCIT 组和对照组的血清 sIgG4 和 IL-27 水平在治疗 3 年后均显著升高($P < 0.05$),而血清 IL-33 水平明显降低($P < 0.05$)。2 组血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平基线时差异无统

计学意义($P > 0.05$);治疗 3 年后,SCIT 组的血清 sIgG4 和 IL-27 水平明显高于对照组,血清 IL-33 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后 2 组症状评分比较

与基线比较,SCIT 组和对照组的 TNSS、DCSS 和 NCSS 在治疗 1、2、3 年后均明显下降($P < 0.05$);与治疗 1 年比较,仅 SCIT 组的 TNSS 在治疗 3 年后明显下降($P < 0.05$)。基线时组间 TNSS、DCSS 和 NCSS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 1、2、3 年时,SCIT 组的 TNSS、DCSS 和 NCSS 均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后 2 组药物评分比较

与基线比较,2 组患儿的 TRMS 和 TCMS 在治疗 1、2、3 年后均明显下降($P < 0.05$)。基线时 2 组 TRMS 和 TCMS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 1、2、3 年时,SCIT 组的 TRMS 和 TCMS 均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 治疗前后 2 组 VAS 评分比较

与基线比较,SCIT 组和对照组的 VAS 评分在治疗 1、2、3 年后均明显降低($P < 0.05$);与治疗 1 年比较,仅 SCIT 组的 VAS 评分在治疗 3 年后明显下降($P < 0.05$)。2 组 VAS 评分在基线时差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 1、2、3 年时,SCIT 组的 VAS 评分均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 治疗前后 2 组 FEV1% 比较

与基线比较,SCIT 组和对照组的 FEV1% 在治疗 1、2、3 年后均明显升高($P < 0.05$);与治疗 1、2 年比较,仅 SCIT 组的 FEV1% 在治疗 3 年后明显改善($P < 0.05$)。2 组基线时 FEV1% 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 1、2、3 年时,SCIT 组的 FEV1% 均明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 2 组患儿治疗前后血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平比较

生物学 指标	血清 sIgG4/(U · ml ⁻¹)		血清 IL-27/(pg · ml ⁻¹)		血清 IL-33/(pg · ml ⁻¹)	
	基线	治疗 3 年	基线	治疗 3 年	基线	治疗 3 年
SCIT 组 ($n=60$)	260.25 (170.85,417.17)	952.45 (615.60,1410.68) ¹⁾	23.30 (20.05,28.10)	56.07 (49.54,60.56) ¹⁾	84.96 (77.97,95.20)	46.09 (39.26,55.59) ¹⁾
对照组 ($n=52$)	254.92 (166.74,367.45)	352.43 (250.96,406.24) ¹⁾	24.19 (20.12,27.11)	31.58 (29.26,37.65) ¹⁾	87.58 (74.99,94.13)	71.39 (62.94,78.78) ¹⁾
Z	-0.26	-8.54	-0.33	-8.96	-0.42	7.68
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与基线比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患儿治疗前后症状评分比较

分, $M(Q_1, Q_2)$

评估指标	治疗时间			
	基线	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年
TNSS				
SCIT 组($n=60$)	9.00(8.00, 11.00)	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾²⁾
对照组($n=52$)	9.00(8.00, 11.00)	3.00(2.00, 4.00) ¹⁾	3.00(2.00, 4.00) ¹⁾	3.00(2.00, 4.00) ¹⁾
Z	-0.28	7.40	9.01	9.13
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
DCSS				
SCIT 组($n=60$)	2.00(2.00, 3.00)	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾
对照组($n=52$)	2.00(2.00, 3.00)	1.00(0.25, 2.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾
Z	-0.79	4.67	4.13	4.41
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
NCSS				
SCIT 组($n=60$)	2.00(2.00, 3.00)	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾
对照组($n=52$)	2.00(2.00, 3.00)	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.00) ¹⁾
Z	0.25	3.41	4.38	4.64
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与基线比较,¹⁾ $P<0.05$; 与治疗 1 年比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后药物评分比较

分, $M(Q_1, Q_2)$

评估指标	治疗时间			
	基线	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年
TRMS				
SCIT 组($n=60$)	3.00(3.00, 3.00)	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾
对照组($n=52$)	3.00(3.00, 3.00)	1.00(0.00, 2.00) ¹⁾	1.00(0.00, 2.00) ¹⁾	1.00(0.00, 2.00) ¹⁾
Z	0.00	5.54	5.66	6.44
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
TCMS				
SCIT 组($n=60$)	3.00(3.00, 3.00)	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾	0.00(0.00, 0.00) ¹⁾
对照组($n=52$)	3.00(3.00, 3.00)	1.00(0.00, 2.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.75) ¹⁾	0.05(0.00, 1.00) ¹⁾
Z	0.00	3.76	3.26	3.01
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与基线比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 5 2 组患儿治疗前后 VAS 评分比较

分, $M(Q_1, Q_2)$

组别	治疗时间			
	基线	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年
SCIT 组($n=60$)	8.00(7.00, 8.00)	2.00(1.00, 2.00) ¹⁾	1.00(0.00, 1.75) ¹⁾	0.00(0.00, 1.00) ¹⁾²⁾
对照组($n=52$)	7.00(7.00, 8.00)	3.00(2.00, 4.00) ¹⁾	3.00(2.00, 3.00) ¹⁾	2.00(2.00, 3.00) ¹⁾
Z	-1.33	4.57	6.03	6.01
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与基线比较,¹⁾ $P<0.05$; 与治疗 1 年比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 6 2 组治疗前后 FEV1% 比较

 $M(Q_1, Q_2)$

组别	治疗时间			
	基线	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年
SCIT 组($n=60$)	80.00(78.00, 83.00)	95.00(92.25, 97.00) ¹⁾	98.00(95.00, 98.75) ¹⁾	99.00(98.00, 104.75) ¹⁾²⁾³⁾
对照组($n=52$)	80.00(79.00, 82.75)	92.00(85.00, 96.00) ¹⁾	93.50(85.00, 98.75) ¹⁾	95.00(89.00, 100.00) ¹⁾
Z	-0.26	-3.10	-3.88	-5.08
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与基线比较,¹⁾ $P<0.05$; 与治疗 1 年比较,²⁾ $P<0.05$; 与治疗 2 年比较,³⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

变态反应是指当特异性个体接触到内源性或外源性抗原刺激时,免疫系统发生的一种可造成机体生理功能紊乱或组织损伤的免疫应答。而通常说的过敏性疾病指的就是 I 型变态反应性疾病,是由 IgE 抗体介导的嗜碱粒细胞和肥大细胞释放递质所导致的。AR 是最常见的呼吸道过敏性疾病之一,是儿童和青少年人群中最常见的长期慢性且频繁恶化的疾病,近年来我国儿童 AR 患者的数量急剧上升。2011 年国内 8 个中心城市的 6~13 岁儿童 AR 的平均发病率为 9.8%^[9]。武汉 3~6 岁儿童 AR 患病率为 10.8%^[10]。CVA 是一种特殊类型的哮喘,主要是以慢性咳嗽为主或者咳嗽为唯一的临床表现,临床没有明显的胸闷、喘息以及呼吸困难等症状。CVA 是慢性咳嗽的主要病因之一,国内研究表明超过 40% 的儿童慢性咳嗽由 CVA 引起^[11]。AR 和 CVA 均为呼吸道过敏性疾病,治疗原则相同,“四位一体”综合方案。SCIT 治疗对于呼吸道过敏性疾病的疗效研究报道较多,疗效也十分明确。吴少皎等^[12]的研究发现,过敏性哮喘伴鼻炎患儿经过 3 年 SCIT 治疗,患儿的哮喘症状和鼻炎症状评分显著降低,肺功能 FEV1% 显著升高。本研究同样发现,治疗 1 年后 AR 伴 CVA 的鼻炎症状和咳嗽症状评分明显降低,鼻炎药物评分和咳嗽药物评分明显减少,同时患儿的肺功能 FEV1% 也得到了显著改善,并随着疗程的延长得到进一步的显著改善。说明 SCIT 对于 CVA 患儿同样疗效显著。

SCIT 免疫调节作用的结果有抗过敏药物没有的一些额外疗效,比如 SCIT 治疗结束后仍能保持多年的疗效,能改变变应性疾病的自然进程。与药物治疗相比,SCIT 的优势在于其改变了非过敏性个体的潜在免疫反应^[13]。SCIT 导致的这种潜在免疫应答使其具备一级、二级和三级预防^[14]:一级预防可以控制危险因素,预防过敏发生;二级预防可显著减少由 AR 进展为哮喘的风险及阻止过敏患者由单一过敏向多重过敏发展,从而降低过敏发作的风险;三级预防能够预防急性发作,延缓并发症的出现,降低致残率和病死率,改善患者的生存质量。对于接受 SCIT 治疗的患者而言,新的过敏反应的发生在治疗期间减少,而且在完成 SCIT 过程后的数年,新的过敏反应也会减少^[15]。本研究发现,在 3 年治疗期间 SCIT 组有 4 例(6.67%)患儿出现了新的致敏原,而对照组则有 20 例(38.46%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时仅在 SCIT 组患儿中发现 5 例(8.33%)有致敏原减少的情况。SCIT 也可预防 AR 进展为哮喘。在一项开放试验中,一个观察年内无哮喘证据的 205 例患儿接受了 3 年 SCIT 或标

准药物治疗,并在完成 SCIT 后再观察 7 年,在 SCIT 结束时发生哮喘的风险显著降低^[16]。本研究发现,在治疗 3 年期间对照组有 15 例(28.85%)患儿发展为 CA,而 SCIT 组仅 3 例(5.00%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

发现 Th1/Th2 细胞亚群后,SCIT 的作用机制立刻变得清晰:即 SCIT 能修正相对的免疫失衡并纠正 Th2 偏移反应。在过去的 10 年中对 SCIT 的研究已经证实了变应原诱导的 Th2 反应的钝化作用,包括在外周和组织器官中 IL-4、IL-13、IL-5 和 IL-9 的减少^[17]。这些变化伴有倾向 Th1 反应的免疫反应,反应包括 IFN- γ 的产生增多和(或)大量调节性 T 淋巴的产生,调节性 T 细胞能够产生抑制性细胞因子 IL-10、TGF- β ^[17]。IL-27 主要是由树突状细胞分泌的,是一种新型的 Th1 型细胞因子,IL-27 与哮喘的发生及发展密切相关,主要促进初始的 CD4⁺ 细胞向 Th1 方向分化,并能抑制其向 Th2 方向分化。IL-33 是由 Th2 细胞分泌的炎症因子,能够通过聚集和活化 Th2 细胞、肥大细胞及嗜酸性细胞等,促进其释放趋化因子和炎症因子,从而引起哮喘的发生及发展。也有证据表明 sIgG4 有很重要的生物学作用,这些作用包括抑制变应原-IgE 复合物与 B 细胞结合,阻断继发的 IgE 促抗原递呈和变应原特异性 T 淋巴细胞的活化以及阻止外围嗜碱粒细胞变应原-IgE 依赖的活化^[18]。本研究发现,3 年治疗后 SCIT 组的血清 sIgG4 和 IL-27 水平显著高于对照组,血清 IL-33 水平明显低于对照组。

综上所述,SCIT 治疗能够预防 AR 伴 CVA 患儿产生新致敏原和发展为 CA,能够改善血清 sIgG4、IL-27 和 IL-33 水平,同时 SCIT 治疗能比单纯的药物治疗获得更好的临床疗效:可以更加有效地控制哮喘和咳嗽症状,减少对症药物使用,肺功能的改善也更加明显。

参考文献

- [1] Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2019, 47(1): 85-89.
- [2] Feng M, Zeng X, Li J. House dust mite subcutaneous immunotherapy in Chinese patients with allergic asthma and rhinitis[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(8): 3616-3625.
- [3] Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review[J]. Allergy, 2017, 72(5): 691-704.
- [4] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(3): 556-568.
- [5] 黄赞,刘丽娟,尹燕丹,等.标准化尘螨特异性皮下免

- 疫治疗尘螨过敏性哮喘伴变应性鼻炎患儿的长期随访研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(2): 93-96.
- [6] Hyun SM. Efficacy and safety of subcutaneous allergen immunotherapy for allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(1): 1-3.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [8] 向莉, 赵京, 鲍一笑, 等. 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1215-1223.
- [9] Zhang YM, Zhang J, Liu SL, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing [J]. Laryngoscope, 2013, 123(1): 28-35.
- [10] Li F, Zhou Y, Li S, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study[J]. BMC Public Health, 2011, 11(1): 437.
- [11] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 83-92.
- [12] 吴少皎, 陈实, 陈冰, 等. 屋尘螨皮下特异性免疫治疗对儿童过敏性哮喘伴鼻炎肺功能及症状的影响分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(17): 1352-1355.
- [13] Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(5): 1205-1214.
- [14] Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes[J]. Allergy, 2017, 72(1): 35-42.
- [15] Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, et al. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(5): 708-716.
- [16] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study[J]. Allergy, 2007, 62(8): 943-948.
- [17] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper[J]. Allergy, 2017, 72(8): 1156-1173.
- [18] 皇惠杰, 刘晓颖, 王静, 等. 不同途径尘螨特异性免疫治疗对哮喘患儿早期免疫学指标的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(21): 1665-1667.

(收稿日期: 2020-03-11)

(上接第792页)

综上所述, 术前 HRCT 有助于先天性单纯中耳畸形的术前评估。术前容易诊断的畸形表现为大部分听骨链的缺失畸形或发育不全畸形, 如砧骨长脚缺失或发育不全, 镫骨上结构缺失, 以及前庭窗闭锁。但听骨链的固定畸形难以由术前 HRCT 做出诊断。单纯镫骨畸形和砧镫复合畸形最常见。

参考文献

- [1] Bartel-Friedrich S, Wulke C. Classification and diagnosis of ear malformations[J]. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2007, 6: Doc05.
- [2] Madudoc MM, Ghavami Y, Shamouelian D, et al. Congenital anomalies of the incudostapedial joint[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79(12): 2277-2780.
- [3] Teunissen EB, Cremers WR. Classification of congenital middle ear anomalies. Report on 144 ears[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993, 102(8 Pt 1): 606-612.
- [4] Albert S, Roger G, Rouillon I, et al. Congenital stapes ankylosis: study of 28 cases and surgical results[J]. Laryngoscope, 2006, 116(7): 1153-1157.
- [5] Wong WK, Salkeld L, Flint D. Isolated Congenital Round Window Atresia: Report of 2 Cases[J]. Ear Nose Throat J, 2020, 99(7): 433-436.
- [6] Selinsky CR, Kuhn JK. Congenital incus fixation to the fallopian canal[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(8): 762-764.
- [7] Yang F, Liu Y. Reporting and Description for Congenital Middle Ear Malformations to Facilitate Surgical Management[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2018, 127(10): 717-725.
- [8] Daniels RL, Krieger LW, Lippy WH. The other ear: findings and results in 1,800 bilateral stapedectomies[J]. Otol Neurotol, 2001, 22(5): 603-607.
- [9] Henriques V, Teles R, Sousa A, et al. Abnormal Congenital Location of Stapes Superstructure: Clinical and Embryological Implications[J]. Case Rep Otolaryngol, 2016, 2016: 2598962.
- [10] Frenzel H. Hearing Rehabilitation in Congenital Middle Ear Malformation [J]. Adv Otorhinolaryngol, 2018, 81: 32-42.

(收稿日期: 2020-01-16)